

MISE AU POINT

Physiopathologie de la mort encéphalique

Paul-Michel Mertes (photo), Gérard Audibert



La transplantation d'organes est un volet majeur du traitement de la défaillance terminale de nombreux organes. En France, le nombre de donneurs prélevés par millions d'habitants est passé de 15 en 1996 à 20 en 2002. Malgré ce progrès, la pénurie de greffons reste l'un des facteurs essentiels limitant le développement de la transplantation, et le nombre de patients en attente de greffe augmente. Cette pénurie d'organes, associée au problème de la qualité des greffons après transplantation, explique l'intérêt croissant que l'on porte aux conséquences de la mort cérébrale. Cet intérêt est encore renforcé par la tendance à l'inclusion de donneurs dits « limites » dans les programmes de prélèvements, nécessitant une réanimation intensive basée sur une connaissance précise de la physiopathologie de la mort encéphalique *(Tableau 1)*. D'un point de vue physiopathologique, la mort encéphalique apparaît comme un processus inflammatoire responsable d'altérations cellulaires et moléculaires susceptibles d'influencer les résultats à court et à long terme de la transplantation d'organes.

DÉFINITION-ÉPIDÉMIOLOGIE

Les termes de coma dépassé et de mort cérébrale sont abandonnés au profit de celui de mort encéphalique (ME), c'est-à-dire de destruction de tout l'encéphale incluant les hémisphères et le tronc cérébral. La mort encéphalique résulte de l'arrêt total de la perfusion de toutes ces structures. Cet

Tableau 1
Modifications physiologiques associées à la mort encéphalique.

Neurologiques :
Élévation de la pression intracrânienne, engagement cérébral
Cardiopulmonaires :
Hypertension puis hypotension Tachycardie Bradycardie Arrhythmies (ESV, fibrillation ventriculaire, asystolie) Dysfonction myocardique Ischémie myocardique Hypertension artérielle pulmonaire Œdème pulmonaire Arrêt cardiaque
Endocriniennes/Métaboliques :
Diminution du métabolisme aérobie Élévation du métabolisme anaérobie Diminution des hormones hypophysaires Diabète insipide Troubles hydroélectrolytiques Hypernatrémie Hypokaliémie Hypomagnésémie Hypocalcémie Hypophosphorémie Hyperglycémie
Hématologiques :
Coagulopathies : – CIVD – dilution
Divers
Hyperthermie puis hypothermie

Points essentiels

• La mort encéphalique (ME) est un processus irréversible de destruction de tout l'encéphale, incluant les hémisphères et le tronc cérébral.
• Le passage en ME est le plus souvent accompagné par une hypertension artérielle brutale liée à une activité sympathique intense suivie d'une phase d'hypotension prolongée en relation avec une sympatholyse.
• Dans 40 % des cas, la ME provoque une dysfonction myocardique d'intensité variable, susceptible de compromettre le prélèvement cardiaque en vue d'une greffe ; une réanimation appropriée peut faire régresser une bonne partie des troubles.
• La survenue d'un diabète insipide est fréquente dans la ME.
• La ME est un véritable processus inflammatoire capable d'influencer les résultats immédiats et à long terme de la transplantation (modification de l'immunogénicité du greffon).
• La réanimation du patient en ME influence de manière majeure la quantité et la qualité des organes prélevés.

arrêt circulatoire aboutit à une destruction irréversible des neurones. Les fonctions sous contrôle du cerveau et du tronc cérébral sont donc fortement altérées, voire abolies.
En France, en 2002, 2 335 sujets en état de mort encéphalique ont été recensés, représentant environ de 0,4 à 1,6 % du nombre total de patients décédés en milieu hospitalier.
Les causes les plus fréquentes des ME sont les traumatismes crâniens et les accidents vasculaires cérébraux ; les anoxies cérébrales, les intoxications, les tumeurs cérébrales ou les méningites sont plus rarement en cause.

ÉTAPES ÉVOLUTIVES DE LA MORT ENCÉPHALIQUE

La mort encéphalique résulte d'une anoxie tissulaire, secondaire à plusieurs mécanismes possibles. Il peut s'agir d'un arrêt de la circulation cérébrale par une atteinte cérébrale sévère et diffuse qui augmente la pression intracrânienne au-delà de la pression artérielle, compromettant la perfusion cérébrale et conduisant à la mort neuronale. L'arrêt de la circulation cérébrale peut également résulter d'une occlusion ou d'une compression brutale du système carotidien et vertébrobasilaire. Enfin, l'anoxie peut être la conséquence d'un arrêt prolongé de l'apport en oxygène, entraînant une cascade d'évènements biochimiques responsables d'altérations structurales et d'une mort cellulaire par nécrose ou apoptose.

La mort encéphalique représente 0,4 à 1,6 % de l'ensemble des décès en milieu hospitalier.

La vitesse de progression vers la mort cérébrale influence les conséquences physiopathologiques de celle-ci. Initialement, lors d'une agression cérébrale aiguë, on observe une activation parasympathique intense quand le réflexe de *Cushing* ne parvient plus à maintenir une perfusion cérébrale suffisante et que le seuil ischémique cérébral a été dépassé. Une hypotension et une bradycardie s'installent progressivement, avec dépression respiratoire centrale lorsque l'ischémie atteint les centres de contrôle de la ventilation. L'ischémie poursuit son développement de manière caudale vers le tronc cérébral, détruisant le noyau du vague et abolissant toute activité parasympathique. Pendant une période de quelques minutes à quelques heures, il apparaît une activité sympathique intense, avec hypertension artérielle brutale, tachycardie et augmentation du débit cardiaque. En clinique, cette période est appelée « orage végétatif » ou « orage sympathique ». Au cours de cette phase, les organes sont exposés à une stimulation sympathique majeure dont l'intensité dépend à la fois de la richesse de leur innervation sympathique et de l'élévation de la concentration des catécholamines circulantes. La conséquence de cette activation sympathique est une augmentation importante des résistances vasculaires qui se majorent d'un facteur variant de 2 à 9 (1). L'épuisement de la réaction sympathique aboutit à une période d'instabilité hémodynamique majorée par l'hypovolémie, l'altération de la régulation périphérique du tonus vasculaire et l'altération de la contractilité myocardique.
L'orage végétatif est inconstant en clinique. La vitesse de constitution de l'hypertension intracrânienne semble en être l'un des facteurs favorisants sa survenue. En effet, expérimentalement, l'augmentation brutale de pression intracrânienne provoque une mort encéphalique rapide, avec élévation majeure des catécholamines circulantes, responsable d'une ischémie myocardique sévère. Quand cette augmentation est plus progressive en revanche, l'élévation des catécholamines est nettement moindre, ainsi semble-t-il que les conséquences myocardiques (2).

CONSÉQUENCES CARDIAQUES DE LA MORT ENCÉPHALIQUE

La mort cérébrale peut être responsable de lésions ischémiques focales, d'altérations du métabolisme mitochondrial, d'une modification de l'expression des gènes cardiomyocytaires et d'altérations des fonctions systolique et diastolique des deux ventricules. Tant cliniquement qu'expérimentalement, on a constaté que la mort encéphalique pouvait s'accompagner d'une tachycardie sinusale, d'extrasystoles ventriculaires multifocales, voire d'une fibrillation ventriculaire, ainsi que de troubles de repolarisation de nature ischémique. Ces modifications électrophysiologiques peuvent s'associer à une altération des propriétés contractiles cardiomyocytaires, comme en atteste la similitude des altérations de la relation force-fréquence observées lorsque l'on compare des myocytes provenant de cœur défaillant au cours de la mort encéphalique et des cardiomyocytes prélevés au cours d'insuffisance cardiaque terminale (3). Dans les modèles expérimentaux, on sait qu'il existe des anomalies histologiques associant plage de nécrose et perte de striation des myofibrilles, mais la relation entre modifications fonctionnelles et morphologiques est plus difficile à établir en clinique. Ainsi, dans une étude portant sur 66 patients en mort encéphalique, on a détecté une dysfonction myocardique par échocardiographie chez 42 % des patients, alors que cette dysfonction ne pouvait pas être prévue à l'examen histologique réalisé en microscopie optique (4).
Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer cette dysfonction myocardique (leur association étant possible) :

perturbation hormonale, notamment baisse de la thyroxine et de la triiodothyronine (T_3), retentissement myocardique de l'orage végétatif, perturbation du métabolisme phosphocalcique.

Perturbations hormonales

Le passage en mort encéphalique s'accompagne d'une baisse marquée de T_3. Chez le singe, Novitsky et coll. ont observé une correction de la dysfonction myocardique après administration de T_3 (5), et rapporté l'existence d'une amélioration de la fonction cardiaque chez l'homme après traitement substitutif hormonal par administration de T_3 (6). Ces résultats ont été très controversés, d'autres équipes ne retrouvant pas l'effet bénéfique escompté (7). Pour de nombreux auteurs, cette baisse de la concentration circulante d'hormones thyroïdiennes semble s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de basse T_3 non spécifique à l'état de mort encéphalique, et que l'on retrouve dans de nombreuses pathologies de réanimation (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, choc septique…). Compte tenu de ces discordances, les recommandations françaises concernant les soins à donner aux patients en mort encéphalique dans le but de préserver la perfusion et le métabolisme tissulaire des organes à prélever, n'ont pas préconisé l'administration d'hormones thyroïdiennes (8). Des données cliniques récentes suggèrent pourtant qu'un apport hormonal associant à des degrés divers des corticoïdes, de l'insuline et de la T_3, pourrait permettre une augmentation notable du nombre de prélèvements cardiaques. Dans une étude rétrospective portant sur 4 543 transplantés cardiaques, on a noté que l'administration d'un traitement hormonal comportant de la T_3 réduisait le nombre de défaillances précoces du greffon et la mortalité à 30 jours (9). Ainsi, aux États-Unis comme en Angleterre, une supplémentation hormonale incluant de la T_3 est proposée dans la mort encéphalique, en particulier quand on envisage un prélèvement cardiaque est (10).

L'évolution vers la mort encéphalique se caractérise par une activité sympathique intense.

Retentissement myocardique de l'orage végétatif

Au cours de l'orage végétatif accompagnant la mort encéphalique, l'activation majeure du système sympathique augmente les résistances artérielles systémiques, la fréquence cardiaque et le débit cardiaque, favorisant l'apparition d'une hypertension artérielle brutale, le plus souvent transitoire. Plusieurs études expérimentales ont permis de mettre en évidence une libération de noradrénaline (11) et de neuropeptides Y (12) à partir des terminaisons nerveuses sympathiques intramyocardiques, ces substances étant responsables à la fois d'une toxicité directe, d'une altération de la réserve coronaire (13) et d'un déséquilibre entre apport et demande d'oxygène au niveau myocardique (14). Ainsi s'explique en partie l'altération de la fonction myocardique observée au cours de la mort encéphalique (15). Cette altération pourrait être en partie réversible, voire évitée. En effet, selon plusieurs études, des cœurs présentant une dysfonction initiale et considérés comme impropres à la transplantation pourraient, grâce à une réanimation adaptée, faire l'objet d'une récupération fonctionnelle permettant une transplantation ultérieure (16). Enfin, des données expérimentales ont permis de mettre en évidence une altération des voies de transduction ß-adrénergique (17) et de la fonction contractile ventriculaire gauche secondaire à l'orage sympathique, ces anomalies pouvant être prévenues par les ß-bloquants (18).

Anomalies du métabolisme phosphocalcique

Au cours de la mort encéphalique, on note une baisse du calcium ionisé chez un tiers des patients. Les répercussions hémodynamiques de cette hypocalcémie sont vraisemblablement modestes mais il faut toutefois la corriger. L'hypophosphorémie est plus fréquente. Dans une étude portant sur 90 patients en mort cérébrale, on a rapporté une hypophosphorémie sévère (< 0,4 mmol/l) dans 42 % des cas (19). Cependant, par rapport aux groupes de patients dont la phosphorémie était normale, on ne notait pas de différence de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par échocardiographie transœsophagienne, et on a constaté qu'une supplémentation en phosphore par une dose de charge chez les patients présentant une hypophosphorémie ne modifiait pas la fonction ventriculaire gauche. Quoi qu'il en soit, il paraît préférable de corriger une éventuelle hypophosphorémie (8).

Diagnostic de la dysfonction myocardique

Le diagnostic de la dysfonction myocardique au cours de la mort cérébrale peut reposer sur plusieurs approches. L'intérêt du dosage des enzymes cardiaques est douteux, de même que celui de la créatinine phosphokinase et de sa fraction MB. L'élévation de la troponine T et, plus récemment, de la troponine I ont été proposées pour prévoir une défaillance précoce du greffon ou un rejet. Le manque de spécificité des dosages enzymatiques ne permet cependant pas de rejeter un greffon myocardique sur la seule présence d'une anomalie (10). L'échocardiographie permet d'évaluer facilement la fonction myocardique, de dépister une hypovolémie et de mettre en évidence des troubles de la cinétique segmentaire et des anomalies anatomiques, notamment valvulaires. Cette technique est très employée au cours de la prise en charge du patient en état de mort encéphalique, mais les données concernant son utilisation restent encore parcellaires

(20, 21). En France, le cathétérisme droit par sonde de Swan-Ganz n'est pas considéré comme nécessaire dans le cadre d'un prélèvement cardiaque, alors qu'il est très utilisé en Angleterre pour guider la prise en charge hémodynamique des donneurs potentiels. Son utilisation a permis, chez 52 donneurs en état de mort encéphalique dont le myocarde était initialement considéré comme impropre à un prélèvement, d'entreprendre des prélèvements cardiaques et des transplantations avec succès dans 92 % des cas (16). Signalons toutefois que les principes de prise en charge de ces patients différaient sensiblement des pratiques françaises, associant un apport hormonal systématique non seulement de T_3, mais aussi de vasopressine et une utilisation restreinte des catécholamines. À partir de ces résultats, les recommandations américaines récentes proposent une approche combinée (10). Le bilan débute par une échocardiographie et, en l'absence d'anomalies anatomiques et fonctionnelles, le cœur est proposé à la transplantation lorsque la fraction éjection est supérieure ou égale à 45 %. Si la fraction éjection est moindre, on propose la pose d'un cathéter de Swan-Ganz ainsi qu'un protocole actif de réanimation hémodynamique. Si les objectifs hémodynamiques sont atteints, le cœur est alors proposé à la transplantation.

CONSÉQUENCES RÉNALES DE LA MORT CÉRÉBRALE

Le diabète insipide est fréquent chez les sujets en état de mort encéphalique. Il associe habituellement polyurie hypotonique, hyperosmolalité plasmatique et excrétion sodée normale. Il faut administrer de la desmopressine quand la diurèse horaire dépasse 200 ml/h. Les conséquences de la mort cérébrale sur la fonction rénale semblent résulter essentiellement de l'instabilité hémodynamique décrite plus haut. L'emploi d'un hydroxyéthylamidon pour corriger cette instabilité s'est accompagné d'une plus grande fréquence des altérations fonctionnelles du greffon rénal après transplantation. En conséquence, on préconise actuellement en France l'emploi de gélatines pour la réanimation des donneurs. Une hyperémie glomérulaire a été observée immédiatement après la mort cérébrale, mais elle semble diminuer secondairement. Enfin, on a décrit des atteintes irréversibles à type de dégénérescence des cellules tubulaires s'étendant aux cellules distales et des réactions de fibrose interstitielle.

CONSÉQUENCES HÉPATIQUES DE LA MORT ENCÉPHALIQUE

On estime habituellement que le fonctionnement hépatique est peu altéré par la mort encéphalique. Aucune modification histologique significative n'a été observée chez le chien après 8 heures de mort cérébrale, mais des réactions de congestion veineuse ont été observées chez l'homme, en particulier après traitement prolongé par vasopressine et adrénaline (22). Une cholestase intrahépatique progressive a pu être observée après 5 jours de mort cérébrale. Elle pourrait être d'origine médicamenteuse ou secondaire à la dénervation vagale responsable d'une cholestase vésiculaire et d'une altération du flux biliaire. Une altération de l'hémodynamique hépatique a également été observée, mais le foie est habituellement considéré comme particulièrement résistant à l'hypotension. Récemment, dans un modèle porcin, on a rapporté une altération du flux veineux porte et de la perfusion hépatique, avec souffrance hépatocellulaire et stress oxydatif ont pu être observés. Ces altérations étaient toutefois indépendantes de l'état hémodynamique du modèle expérimental.

CONSÉQUENCES ENDOCRINES ET MÉTABOLIQUES DE LA MORT CÉRÉBRALE

Les modifications hormonales secondaires à la mort encéphaliques ont fait l'objet de très nombreux travaux.

Selon plusieurs études, il pourrait persister une perfusion cérébrale résiduelle dans certaines régions du cerveau chez des patients en état de mort encéphalique, ce qui expliquerait la persistance de taux détectables d'hormone hypothalamique dans la circulation systémique de certains patients. Un diabète insipide est fréquent, secondaire à une déficience en production d'hormone antidiurétique. Il peut atteindre jusqu'à 87 % des patients en état de mort encéphalique d'origine traumatique ou ischémique.

Chez l'animal, la dysfonction antéhypophysaire est responsable d'une diminution profonde des taux d'hormones thyroïdiennes et de cortisol mais chez l'homme ces altérations sont plus inconstantes. Pour plusieurs auteurs, l'altération de la concentration circulante d'hormones thyroïdiennes serait plus en rapport avec un syndrome de basse T_3 (23). Comme évoqué précédemment, la responsabilité de la baisse des concentrations hormonales dans la diminution du métabolisme oxydatif au profit du métabolisme anaérobie et dans l'altération de la fonction myocardique demeure controversée.

La fonction endocrine pancréatique a également été étudiée. Une multiplication par 10 des taux circulants d'insuline et par 2 des taux de peptide C a été rapportée, alors que les taux circulants de glucagon et de polypeptide pancréatique demeuraient stables (24). On considère en fait que la fonction endocrine pancréatique est relativement préservée au cours de la mort encéphalique (25).

Quelle que soit la cause de la mort encéphalique, on retrouve fréquemment plusieurs perturbations métaboliques qui peu-

vent être liées à la fois à l'agression initiale subie par le donneur d'organe potentiel, aux mesures thérapeutiques prises face à cette agression ou encore aux conséquences mêmes de la mort encéphalique. Les perturbations hydroélectrolytiques telles qu'une hypernatrémie, une hypokaliéme, une hypomagnésémie, une hypocalcémie et une hypophosphatémie sont fréquentes et doivent être corrigées. L'hypothermie est particulièrement fréquente. Elle résulte de la disparition de la régulation centrale de la température, rendant le patient poikilotherme, mais peut être majorée par des pertes de chaleur par les mécanismes classiques de radiation et de convection. Cette hypothermie peut contribuer à diminuer la fonction de concentration urinaire du rein, abaisser le transfert tissulaire d'oxygène en déplaçant vers la gauche la courbe de dissociation de l'hémoglobine et majorer l'instabilité hémodynamique. Des anomalies de la coagulation sont également fréquentes dans la mort encéphalique, en particulier chez le patient hypothermique. Une coagulation intravasculaire disséminée secondaire à une activation de la coagulation et à une consommation de facteurs peut résulter d'une libération massive de thromboplastine tissulaire accompagnant des lésions neurologiques sévères. Une coagulopathie de dilution peut également être la conséquence de pertes sanguines massives et de l'administration de solutés de remplissage.

CONSÉQUENCES DE LA MORT ENCÉPHALIQUE SUR L'ACTIVATION DES GÈNES ET LA PRODUCTION DE CYTOKINES

L'analyse des modifications de l'activité de certains gènes, de la production de différentes cytokines, ainsi que l'induction de phénomènes d'apoptose s'imposent désormais comme des sujets de recherche majeurs dans le domaine de l'évaluation du donneur d'organes et de sa prise en charge. L'importance du rôle joué par la mort encéphalique dans la genèse d'un véritable processus inflammatoire capable d'influencer les résultats immédiats et à long terme de la transplantation s'est imposée après la mise en évidence des meilleurs résultats obtenus en transplantation rénale quand on utilisait des greffons de donneurs vivants (26).

La concentration d'un très grand nombre de cytokines (IL-1, IL-1ß, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNFα) et de protéines connues pour leur rôle dans l'adhésion et l'activation des cellules inflammatoires (E-sélectine, ICAM-1, VCAM-1, néoptérine, $ß_2$-microglobuline, IL-2 receptor-fragment) s'accroît au décours d'un traumatisme cérébral. Différentes cellules inflammatoires (macrophages, cellules NK, lymphocytes Th) peuvent également infiltrer différents tissus au décours de la mort encéphalique. Ainsi, au niveau rénal, différents travaux expérimentaux et cliniques ont permis d'établir des corrélations entre l'activation inflammatoire non spécifique secondaire à la mort encéphalique et les réactions de rejet aigu et chronique (27). De plus, chez le rat, l'administration chez les animaux donneurs de corticoïdes et de ligand soluble de la P-sélectine immédiatement après la mort encéphalique a permis d'améliorer les résultats de la transplantation rénale chez les animaux receveurs (28).

De même, au niveau myocardique, la mort encéphalique modifie l'expression de gènes codant de nombreuses protéines, modification qui semble favorisée par les catécholamines (29). Le myocarde est infiltré par différentes populations leucocytaires, associées à une augmentation d'expression d'interleukine 1, de TNF et des molécules d'adhésion. Une augmentation de l'expression des caspases, protéines pro-apoptotiques, et des ARN messagers codant l'interleukine 6 et le TNFα a également été mise en évidence sur des myocytes humains (30). Cette expression semble plus importante sur les myocardes considérés comme impropres à la transplantation que sur les myocardes greffés. Une autre conséquence importante de cet état inflammatoire semble être l'expression accrue d'antigènes des complexes majeurs d'histocompatibilité qui pourraient augmenter l'immunogénicité du greffon et favoriser un rejet à moyen ou à long terme (31). Ainsi, l'état de mort encéphalique et le syndrome inflammatoire qui en résulte pourraient avoir des conséquences non seulement immédiates sur la qualité de l'organe transplanté, mais également plus tardives sur le devenir de la greffe. De telles observations pourraient conduire à proposer de nouvelles approches thérapeutiques, en particulier l'immunomodulation, dans la prise en charge des donneurs en mort encéphalique (32).

CONCLUSION

L'amélioration des résultats des transplantations d'organes reposera dans le futur sur les progrès effectués dans l'évaluation des donneurs et leur prise en charge. L'un des objectifs sera vraisemblablement la mise au point de stratégies destinées à minimiser les conséquences néfastes tant immédiates qu'à long terme de la mort cérébrale sur les résultats de la transplantation d'organes. Le recours à des thérapeutiques destinées à contrôler l'activation de différents mécanismes inflammatoires n'est pas encore totalement d'actualité, mais il devrait représenter dans les années à venir un axe majeur de la recherche, en vue d'améliorer la qualité des greffons. ■

RÉFÉRENCES

1. Herijgers P, Leunens V, Tjandra-Maga TB, Mubagwa K, Flameng W. Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines. Transplantation 1996;62:330-5.

2. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, *et al.* Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. Circulation 1993;87:230-9.

3. Birks EJ, Burton PB, Owen VJ, *et al.* Molecular and cellular mechanisms of donor heart dysfunction. Transplant Proc 2001;33:2749-51.

4. Dujardin KS, McCully RB, Wijdicks EF, *et al.* Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. J Heart Lung Transplant 2001;20:350-7.

5. Novitzky D, Cooper DK, Morrell D, Isaacs S. Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. Transplantation 1988;45:32-6.

6. Novitzky D, Cooper DK, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. Transplantation 1987;43:852-4.

7. Randell TT, Hockerstedt K. Triiodothyronine treatment is not indicated in brain-dead multiorgan donors: a controlled study. Transplant Proc 1993;25:1552-3.

8. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Réanimation circulatoire et métabolique. *In :* Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue de prélèvements d'organes (Conférence d'experts), 1998. Elsevier : Paris : 40-57.

9. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, *et al.* Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. Transplantation 2003;75:482-7.

10. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, *et al.* Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. Circulation 2002;106:836-41.

11. Mertes PM, Carteaux JP, Jaboin Y, *et al.* Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. Transplantation 1994;57:371-7.

12. Mertes PM, el-Abbassi K, Jaboin Y, *et al.* Consequences of coronary occlusion on changes in regional interstitial myocardial neuropeptide Y and norepinephrine concentrations. J Mol Cell Cardiol 1996;28:1995-2004.

13. Burtin P, Mertes PM, Pinelli G, *et al.* Myocardial ischemia during experimental brain death. Transplant Proc 1993;25:3107-8.

14. Halejcio-Delophont P, Siaghy EM, Devaux Y, *et al.* Increase in myocardial interstitial adenosine and net lactate production in brain-dead pigs: an *in vivo* microdialysis study. Transplantation 1998;66:1278-84.

15. Mertes PM. Physiology of brain death. In: Tilney NL ST, Paul LC, eds. Transplantation biology: cellular and molecular aspects. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996:275-89.

16. Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, Wallwork J, Large SR. Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. J Heart Lung Transplant 1995;14:734-42.

17. Seguin C, Devaux Y, Aubert N, *et al.* Consequences of labetalol administration on myocardial beta adrenergic receptors in the brain dead pig. Ann Transplant 2000;5:54-60.

18. Seguin C, Devaux Y, Grosjean S, *et al.* Evidence of functional myocardial ischemia associated with myocardial dysfunction in brain-dead pigs. Circulation 2001;104:I197-201.

19. Riou B, Kalfon P, Arock M, *et al.* Cardiovascular consequences of severe hypophosphataemia in brain-dead patients. Br J Anaesth 1995;74:424-9.

20. Huttemann E, Schelenz C, Chatzinikolaou K, Reinhart K. Left ventricular dysfunction in lethal severe brain injury: impact of transesophageal echocardiography on patient management. Intens Care Med 2002;28:1084-8.

21. Boudaa C, Perrier JF, Lalot JM, *et al.* Analysis of the criteria that contribute to the decision to harvest the heart in brain-dead organ donors. Ann Fr Anesth Reanim 2003;22:765-72.

22. Nagareda T, Kinoshita Y, Tanaka A, *et al.* Clinicopathological study of livers from brain-dead patients treated with a combination of vasopressin and epinephrine. Transplantation 1989;47:792-7.

23. Powner DJ, Hendrich A, Lagler RG, Ng RH, Madden RL. Hormonal changes in brain dead patients. Crit Care Med 1990;18:702-8.

24. Brunicardi FC, Dyen Y, Brostrom L, *et al.* The circulating hormonal milieu of the endocrine pancreas in healthy individuals, organ donors, and the isolated perfused human pancreas. Pancreas 2000;21:203-11.

25. Masson F, Thicoipe M, Gin H, *et al.* The endocrine pancreas in brain-dead donors. A prospective study in 25 patients. Transplantation 1993;56:363-7.

26. Powner DJ. Effects of gene induction and cytokine production in donor care. Prog Transplant 2003;13:9-14; quiz 15-6.

27. Koo DD, Welsh KI, McLaren AJ, *et al.* Cadaver versus living donor kidneys: impact of donor factors on antigen induction before transplantation. Kidney Int 1999;56:1551-9.

28. Pratschke J, Kofla G, Wilhelm MJ, *et al.* Improvements in early behavior of rat kidney allografts after treatment of the brain-dead donor. Ann Surg 2001;234:732-40.

29. Yeh T Jr, Wechsler AS, Graham LJ, *et al.* Acute brain death alters left ventricular myocardial gene expression. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:365-74.

30. Birks EJ, Yacoub MH, Burton PS, *et al.* Activation of apoptotic and inflammatory pathways in dysfunctional donor hearts. Transplantation 2000;70:1498-506.

31. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, *et al.* Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. Circulation 2000;102:2426-33.

32. Reutzel-Selke A, Zschockelt T, Denecke C, *et al.* Short-term immunosuppressive treatment of the donor ameliorates consequences of ischemia/reperfusion injury and long-term graft function in renal allografts from older donors. Transplantation 2003;75:1786-92.

Tirés à part : **Paul Michel Mertes,**
Département d'Anesthésie-réanimation,
CHU de Nancy, Hôpital Central,
29 Avenue de Lattre de Tassigny,
54035 Nancy Cedex, France.